

# VU Research Portal

## JC virus associated complications of natalizumab treatment in multiple sclerosis

Wijburg, M.T.

2019

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Wijburg, M. T. (2019). *JC virus associated complications of natalizumab treatment in multiple sclerosis: The other side of the coin*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

# JC virus geassocieerde complicaties tijdens behandeling met natalizumab bij patiënten met multiple sclerose

## De keerzijde van de medaille

In dit proefschrift wordt een aantal onderzoeken beschreven naar specifieke, door het JC virus veroorzaakte, infecties van de hersenen bij patiënten met multiple sclerose (MS) die ontstaan tijdens behandeling met natalizumab. Deze infecties zijn vaak ernstig, en indien onbehandeld, progressief en mogelijk dodelijk. Natalizumab is een zeer effectief geneesmiddel voor bepaalde vormen van MS.

### Multiple sclerose

MS werd als ziekte entiteit voor het eerst beschreven in 1868 door de Fransman Jean Martin Charcot als "*sclerose en plaques*". Destijds kon de diagnose alleen na de dood bij obductie vastgesteld worden. Tegenwoordig wordt de diagnose tijdens het leven gesteld op basis van het patroon van klinische symptomen in combinatie met de afwijkingen die gevonden worden bij beeldvorming van de hersenen en het ruggenmerg. In sommige gevallen is het nodig de diagnose te bevestigen door studies in het hersenvocht. Geschat wordt dat er op dit moment wereldwijd ruim 2 miljoen mensen zijn die gediagnosticeerd zijn met MS en MS is daarmee de meest voorkomende chronische, invaliderende, neurologische aandoening onder jong volwassenen. MS heeft vaak grote psychologische en socio-economische gevolgen voor patiënten, hun families en de maatschappij. De prevalentie van MS varieert sterk, van ongeveer 1 op de 1.000 mensen in Noord-Amerika en Europa (in Nederland zijn ongeveer 17.000 patiënten bekend met MS) tot ongeveer 1 op de 50.000 mensen in oostelijk Azië en sub-Sahara Afrika. De mediane leeftijd waarop de diagnose MS wordt gesteld is rond het 30<sup>ste</sup> levensjaar. Vrouwen hebben een twee keer grotere kans op het krijgen van MS dan mannen.

De symptomen die kunnen optreden bij MS zijn heel divers en bestaan vooral uit krachtverlies, gevoelsstoornissen, visusverlies, loopstoornissen, balansproblemen, coördinatiestoornissen, blaasproblemen, pijn, vermoeidheid en cognitieve stoornissen. Op grond van het patroon van het optreden van symptomen worden drie vormen van MS onderscheiden. De meeste patiënten met MS (85-90%) hebben bij het debuut van de ziekte "*relapsing-remitting MS*" (RRMS). RRMS wordt gekenmerkt door acute opvlammingen van symptomen, de zogenoemde schubs, welke geheel of gedeeltelijk herstellen. Na verloop

van tijd (gemiddeld 15 jaar) verandert bij de meeste RMMS patiënten het beloop naar een secundair progressieve vorm van MS (SPMS). Bij SPMS is er sprake van een geleidelijke achteruitgang en geen of maar weinig schubs. De overige patiënten hebben direct een primair progressieve vorm van MS (PPMS), waarbij er sprake is van een geleidelijke toename van symptomen, met slechts zelden (minimale) stabilisatie of verbetering.

De precieze oorzaak van MS is niet bekend en zeer waarschijnlijk spelen meerdere factoren een rol. Hierbij lijken omgevingsfactoren, zoals blootstelling aan zonlicht, vitamine D spiegels in bloed, roken, virale infecties en geografische locatie van langdurig verblijf/wonen, in combinatie met een genetisch bepaalde vatbaarheid, allemaal een rol te spelen. MS wordt gekenmerkt door demyeliniserende laesies in de witte stof van de hersenen en het ruggenmerg. Demyelinisatie is het verlies van myeline, de isolerende laag rondom zenuwvezels die ervoor zorgt dat zenuwimpulsen snel door zenuwen kunnen gaan. De demyeliniserende laesies worden veroorzaakt door een T cel gemedieerde auto-immuun reactie; dat wil zeggen een ontstekingsreactie waarbij een bepaald type afweercel (de T cel) actief is, zonder dat er sprake is van een verwekker als een virus of een bacterie. Naast de ontstekingsreactie spelen ook nog neurodegeneratieve mechanismes een rol, welke al vroeg in het ziektebeloop beginnen en sterk correleren met invaliditeit. Neurodegeneratie betekent progressief verlies van structuur en functie van neuronen (zenuwen).

Op een MRI scan kunnen de demyeliniserende laesies in de hersenen en ruggenmerg goed in beeld worden gebracht. Deze laesies hebben vaak een kenmerkend verspreidingspatroon. Actieve ontstekingen kunnen met de MRI scan zichtbaar gemaakt worden na intraveneuze contrast toediening. De laesies kunnen na verloop van tijd gedeeltelijk of volledig verdwijnen als gevolg van remyelinisatie (het opnieuw vormen van myeline rondom de zenuwen) tijdens een remissie. De neurodegeneratieve aspecten van de ziekte zijn zichtbaar als hersen atrofie (verlies van hersenweefsel). Een MRI scan kan goed worden gebruikt voor het beoordelen van het effect van behandeling met ziekte specifieke medicijnen (*disease modifying treatment* -DMT-). Tot slot speelt de MRI scan een belangrijke rol bij het tijdig ontdekken en controleren van complicaties van DMTs in het kader van farmacovigilantie (het proces van bewaken van bijwerkingen van medicijnen).

Behandeling van MS werd voor het eerst toegepast in het begin van de 60er jaren van de vorige eeuw en bestond aanvankelijk uit het remmen van de ontstekingsreactie door immunosuppressiva (afweer onderdrukkende middelen) met een heel breed werkingsmechanisme. De laatste twee decennia zijn steeds meer medicijnen beschikbaar gekomen die gericht te werk gaan. Een van deze medicijnen is natalizumab (Tysabri®, Biogen), een monoclonaal antilichaam tegen het  $\alpha 4 \beta 1$  integrin molecuul op de celwand van afweercellen. Natalizumab is sinds 2004 beschikbaar voor de behandeling van MS. Door middel van het blokkeren van het  $\alpha 4 \beta 1$  integrin molecuul wordt de binding van

afweercellen aan de wand van bloedvaten voorkomen, waardoor deze cellen niet meer door de bloed-hersen barrière heen kunnen en dus het centrale zenuwstelsel niet kunnen bereiken. Natalizumab heeft hierdoor een sterk remmend effect op de MS ziekte activiteit en kan zo het ontstaan van nieuwe laesies in hersenen en ruggenmerg en daarmee nieuwe symptomen voorkomen.

### **Door JC virus veroorzaakte ziekte bij natalizumab behandeling**

Helaas is gebleken dat de behandeling met natalizumab ook een keerzijde van de medaille kent, namelijk een ernstige infectie van de hersenen: progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML is de meest frequente en ernstige complicatie van immunosuppressieve behandelingen bij MS. PML wordt veroorzaakt door reactivatie van het JC virus. Het JC virus is een veel voorkomend virus en de meeste mensen raken tijdens hun leven door dit virus besmet. Bij gezonde mensen verloopt een dergelijke infectie vrijwel altijd zonder symptomen. Alleen onder omstandigheden waarbij het immuunsysteem niet goed werkt, zoals bijvoorbeeld bij patiënten met HIV/AIDS, met hematologische maligniteiten of tijdens immunosuppressieve behandeling zoals met natalizumab, kan het virus wat inactief aanwezig blijft na de eerste infectie, weer actief worden in de hersenen en daar ernstige schade veroorzaken.

Als PML ontstaat is het belangrijk deze diagnose zo vroeg mogelijk te stellen zodat de behandeling met natalizumab gestaakt kan worden en verdere schade door het gereactiveerde virus wordt voorkomen. Er zijn MS patiënten die een verhoogd risico hebben of het ontwikkelen van PML als zij behandeld worden met natalizumab. Bij deze patiënten worden regelmatig MRI scans gemaakt om te screenen op PML voordat symptomen ontstaan. Op de MRI scan wordt PML gekenmerkt door demyeliniserende subcorticale witte stoflaesies (aan de binnenzijde van de cortex, de buitenste schil van de hersenen waarin zich de neuronen bevinden). Deze PML laesies zijn klassiek multifocaal maar bij vroege detectie vaak nog unifocaal. De detectie van asymptomatische PML laesies op een MRI kan lastig zijn omdat kleine laesies gemist kunnen worden en omdat het onderscheid met nieuwe MS laesies soms moeilijk te maken is. Wanneer de aanwezigheid van PML vermoed wordt, dient de diagnose bevestigd te worden door het aantonen van JC virus DNA in het hersenvocht. Een probleem hierbij is dat het JC virus DNA soms niet aantoonbaar is in het hersenvocht terwijl op basis van de MRI er wel een sterk vermoeden op PML bestaat. Volgens de officiële PML diagnostische criteria, zoals beschreven door de *Neuroinfectious Disease Section* van de *American Academy of Neurology* (AAN), voldoet een patiënt zonder aangetoond JC virus DNA in het hersenvocht niet aan de criteria voor 'definitief' of 'waarschijnlijk' PML, maar kan hooguit geclassificeerd worden als 'mogelijk' of 'geen' PML.

De enige behandeling voor PML bestaat uit het herstellen van het eigen immuunsysteem waardoor dit in staat is de JC virus infectie te bestrijden. Bij patiënten met PML als gevolg van natalizumab behandeling betekent dit dus het stoppen van de natalizumab behandeling, maar ook het uitwassen van het medicijn uit het bloed door het bloed buiten het lichaam in een machine te ‘spoelen’. Doordat het eigen immuunsysteem in staat is de infectie te bestrijden kan er wel snel een heftige ontstekingsreactie ontstaan in de hersenen, soms zelfs zo heftig dat dit leidt tot extra schade aan de hersenen. Deze reactie, “*immune reconstitution inflammatory syndrome*” (IRIS) genaamd, kan worden onderdrukt door het immuunsysteem weer af te remmen met immunosuppressiva zoals steroïden (ontstekingsremmers). Naast klassieke PML bestaan er ook andere varianten van JC virus infecties in de hersenen, zoals “granulaire cel neuronopathie” (GCN) waarbij de granule cel neuronen (een bepaalde groep zenuwcellen) in het cerebellum (de kleine hersenen) worden geïnfecteerd door het JC virus met cerebellaire atrofie en bijpassende symptomen tot gevolg.

In **hoofdstuk 2** bespreken we de complicaties van MS behandelingen in het centraal zenuwstelsel. Daarbij wordt ook de specifiek de rol van de MRI scan als onderdeel van farmacovigilantie besproken. De complicaties kunnen infectieus van aard zijn, zoals infecties met *Listeria*, *Nocardia*, Herpes simplex virus, Varicella zoster virus en JC virus, maar ook niet infectieus, zoals het posterieur reversibel encefalopathie syndroom, het reversibel cerebraal vasoconstrictie syndroom, tumefactieve demyeliniserende laesies en een primair centraal zenuwstelsel lymfoom. Een vroegtijdige diagnose van deze complicaties is essentieel aangezien tijdige interventie, waaronder het staken van de DMT, de uitkomst voor de patiënt aanzienlijk kan verbeteren. MRI speelt een belangrijke rol bij de diagnose van deze complicaties en daarom is kennis van de MRI karakteristieken van deze complicaties essentieel.

### **Diagnose van natalizumab-geassocieerde PML**

Gezien het belang van de MRI bij het vroegtijdig (voordat patiënt symptomen krijgt) vaststellen van PML bij MS patiënten die natalizumab gebruiken en die een hoog risico hebben op het krijgen van PML onderzochten we in **hoofdstuk 3** de accuraatheid waarmee neuroradiologen op MRI scans asymptomatische PML laesies kunnen detecteren. Vier neuroradiologen beoordeelden een uitgangsscan en een vervolgsan van 56 patiënten, waarbij op de vervolgsan of asymptomatische PML, of nieuwe MS laesie(s), of geen nieuwe laesie zichtbaar was. In deze studie tonen we aan dat de sensitiviteit voor het detecteren van asymptomatisch PML laag is (59.5%). Dit wordt veroorzaakt door zowel het niet herkennen van nieuwe kleine laesies, als het ten onrechte als nieuwe MS laesies classificeren, van de asymptomatische PML laesies. De specificiteit van het detecteren van de PML laesies was daarentegen wel hoog (91.7%).

Om het onderscheid tussen asymptomatische PML laesies en nieuwe MS laesies te vergemakkelijken onderzochten wij in **hoofdstuk 4** welke MRI kenmerken hierbij zouden kunnen helpen. We deden dit door de neuroradiologen uit de voorgaande studie systematisch de MRI kenmerken van de laesies te laten beschrijven. We ontdekten dat verschillende kenmerken voor asymptomatische PML pleitten: 1. aanwezigheid van punctiforme T2 laesies, 2. corticale grijze stof en juxtacorticale witte stof betrokkenheid, 3. laesiegrote van  $>3\text{cm}$ , 4. contrast aankleuring en 5. onscherpe begrenzing ten opzichte van de witte en de grijze stof. Een periventriculaire lokalisatie en een focaal uiterlijk van de laesie pleit voor een nieuwe MS laesie.

Omdat de AAN diagnostische criteria een grote rol spelen bij het diagnosticeren van PML, onderzochten we in **hoofdstuk 5** de toepasbaarheid van deze criteria wanneer deze gebruikt worden in een realistische klinische setting door deze toe te passen op ons Nederlands-Belgisch natalizumab-geassocieerd PML cohort. Uit deze studie blijkt dat deze criteria onder deze omstandigheid ("real world") slechts een lage sensitiviteit voor de diagnose PML hebben. Dit kan leiden tot onzekerheid bij het stellen van de diagnose en daarmee vertraging voor het starten van de behandeling. Ook kan het leiden tot onderschatting van de natalizumab gerelateerde PML incidentie bij risicoberekeningen, omdat patiënten zonder aantoonbaar JC virus DNA niet in de officiële statistieken worden opgenomen.

Omdat een negatieve JC virus PCR in het hersenvocht van patiënten bij wie natalizumab-geassocieerde PML wordt vermoed, grote gevolgen kan hebben voor de behandeling en voor PML risico berekeningen, onderzochten we in **hoofdstuk 6** het verband tussen JC virus PCR uitslagen en MRI kenmerken van PML. Wij zagen dat patiënten met een klein PML laesievolume een grotere kans op een negatieve PCR hebben, en dat als de PCR positief is, zij een lagere hoeveelheid JC virus in het hersenvocht hebben. De diagnose PML kan daarom niet betrouwbaar worden verworpen op basis van een negatieve JC virus PCR, met name niet in patiënten met een klein laesievolume. Nauwgezette klinische en MRI controle is daarom noodzakelijk, naast herhaalde JC virus PCR in nieuw afgenomen hersenvocht. Wij zijn van mening dat MS patiënten die behandeld worden met natalizumab en bij wie op grond van de MRI scan een sterke verdenking op PML persisteert ondanks herhaalde negatieve PCRs op JC virus, wel behandeld moeten worden als patiënten met PML.

De JC virus antilichaam index in hersenvocht is een nieuwe techniek voor het indirect aantonen van JC virus in het hersenvocht. Hierbij wordt de concentratie antilichamen tegen het JC virus in hersenvocht gemeten. Door te corrigeren voor JC virus antilichaam concentratie in bloed en voor de bloed en hersenvocht concentraties van immunglobuline G en albumine, wordt de JC virus antilichaam index van het hersenvocht vastgesteld. Hierbij wordt een hoge index ( $\geq 1.5$ ) beschouwd als bewijs voor de aanmaak van JC virus

antilichamen specifiek in het hersenvocht; en daarmee de aanwezigheid van het JC virus in hersenen of hersenvocht. Deze techniek zou kunnen bijdragen aan het diagnosticeren van PML bij patiënten met een negatieve PCR. Daarom onderzochten wij deze techniek in acht van onze patiënten in **hoofdstuk 7**. We laten zien dat het gebruik van deze techniek naast de reguliere PCR, de sensitiviteit van hersenvocht onderzoek voor de diagnose PML kan verhogen.

### **Inflammatie in natalizumab-geassocieerde PML**

Na het snel uitwassen van natalizumab, bijvoorbeeld door middel van een plasmaferese behandeling, kan een heftige ontstekingsreactie in de hersenen, PML-IRIS genaamd, optreden doordat plotseling veel immuun cellen wel in staat zijn de bloedhersen barrière te passeren. PML-IRIS kan extra hersenschade tot gevolg hebben, bovenop de schade die veroorzaakt werd door de infectie zelf. Daarom is het van groot belang dit vroegtijdig te herkennen en om deze ontstekingsreactie tijdig te remmen met steroïden. Wij onderzochten in **hoofdstuk 8** de vroege MRI kenmerken van PML-IRIS. Wij tonen aan dat contrast aankleuring, voornamelijk in de rand van de laesie, het meest voorkomende MRI kenmerk is (92%) van PML-IRIS. Daarnaast worden op de MRI scan bij een derde van de patiënten ook kleine, puntvormige, laesies met een perivascuair verspreidingspatroon gezien. Deze laesies kleuren ook vaak aan met contrast.

Opvallend genoeg wordt niet alleen na het herstellen van het immuunsysteem (door uitwassen van natalizumab) een ontstekingsreactie gezien, maar soms ook al bij diagnose van PML wanneer de patiënt nog natalizumab gebruikt. Dit wordt “inflammatoire PML” genoemd. Op basis van gepubliceerd onderzoek in hersenweefsel lijkt deze ontstekingsreactie waarschijnlijk te ontstaan door het instromen in de hersenen van de zelfde immuun cellen als bij PML-IRIS, in tegenstelling tot wat men zou verwachten aangezien natalizumab deze instroom zou moeten voorkomen. Uit onderzoek blijkt echter dat natalizumab via bepaalde omwegen het instromen van immuun cellen soms juist kan stimuleren. In **hoofdstuk 9** tonen wij aan dat op MRI scans de ontstekingsreactie tijdens “inflammatoire PML” het zelfde patroon volgt als tijdens PML-IRIS, maar bij PML-IRIS ernstiger is. Hiermee wordt de hypothese op basis van het weefselonderzoek ondersteund.

### **Granulaire cel neuronopathie**

Naast PML zijn er nog andere door het JC virus veroorzaakte ziektes tijdens natalizumab behandeling van MS patiënten, waarvan “granulaire cel neuronopathie” (GCN) de meest bekende is. GCN wordt veroorzaakt door mutaties in het JC virus waardoor het virus andere cellen dan gebruikelijk infecteert, namelijk de granulaire cel neuronen in het cerebellum (kleine hersenen). Gezien het belang van vroege herkenning, ook van GCN, onderzochten we in **hoofdstuk 10** de MRI kenmerken van GCN. We laten zien dat deze kenmerken opvallend heterogeen zijn. Naast cerebellaire atrofie worden ook vaak

witte stof veranderingen in het cerebellum en/of de hersenstam gezien. Uit weefsel onderzoek is gebleken dat de granulaire cel neuronen regelmatig ook geïnfecteerd zijn bij patiënten die met PML gediagnosticeerd zijn, ook als er geen PML laesies zich in of vlak bij het cerebellum bevinden. In **hoofdstuk 11** onderzochten we het voorkomen van MRI veranderingen die kunnen passen bij GCN (cerebellaire atrofie) in een cohort van 44 patiënten die met natalizumab-geassocieerde PML waren gediagnosticeerd. Drie patiënten bleken tevens MRI kenmerken van GCN te vertonen. Waarschijnlijk wordt het gelijktijdig bestaan van PML en GCN veroorzaakt doordat sprake is van een gelijktijdige infectie met zowel een stam van het reguliere JC virus (*'wild-type JC virus'*) als een stam van het JC virus met GCN mutatie.

In het laatste hoofdstuk (**hoofdstuk 12**) worden de bevindingen besproken van de studies die in dit proefschrift opgenomen zijn. De resultaten worden besproken in de context van de huidige stand van zaken omtrent natalizumab-geassocieerde PML. Tevens worden toekomstige onderzoeksmogelijkheden besproken, waarbij we ons richten op 1. het verbeteren van PML risico inschatting; 2. het verbeteren van vroege diagnose; 3. de controle van PML en 4. het behandelen of voorkomen van een JC virus infectie. Tot slot wordt de toekomst van MS behandeling besproken, waarin naast het ontwikkelen van nieuwe medicijnen, steeds meer gestreefd zal worden naar een 'gepersonaliseerde behandeling' om het maximale behandel-effect voor iedere specifieke patiënt te bereiken.